



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 09 966 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/728**  
A 61 K 31/727

⑳ Aktenzeichen: 102 09 966.9  
㉒ Anmeldetag: 7. 3. 2002  
㉔ Offenlegungstag: 22. 5. 2003

**DE 102 09 966 A 1**

⑥⑥ Innere Priorität:  
101 55 440. 0 12. 11. 2001

⑦① Anmelder:  
Reinmüller, Johannes, Dr.med., 65193 Wiesbaden,  
DE

⑦④ Vertreter:  
Weickmann & Weickmann, 81679 München

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑥④ Pharmazeutische Anwendungen von Hyaluronsäure-Präparaten

⑥⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anwendungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die vernetzte oder unvernetzte und vorzugsweise langkettige Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe enthalten.

**DE 102 09 966 A 1**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anwendungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die vernetzte oder unvernetzte und vorzugsweise langkettige Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder Trägerstoffe enthalten. Ein Aspekt betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung, die Hyaluronsäure assoziiert mit Heparin enthält, zur verzögerten Freisetzung von Heparin, z. B. bei der Wund-, Narben- und Keloidbehandlung, zur Hemmung der Blutgerinnung oder zur Schmerzstillung. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Hyaluronsäure enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung viraler Infektionen, insbesondere zur Behandlung einer Infektion mit Herpesviren. Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Hyaluronsäure enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung als Analgetikum, insbesondere zur Applikation in Bereich von Nervenenden. Schließlich noch ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Hyaluronsäure enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Straffung von Haut, insbesondere zur dauerhaften Verkleinerung von Falten im Gesichtsbereich.

**[0002]** Hyaluronsäure ist ein nicht sulfatiertes Glykosaminoglykan, das im menschlichen Körper in Synovialflüssigkeit sowie in extrazellulären Matrices vorkommt. Es wird vielfach als Baustein für biokompatible und biologisch abbaubare Polymere in verschiedenen medizinischen Anwendungen eingesetzt.

**[0003]** Das europäische Patent 0 619 737 betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nicht topischen Wund-, Narben- und Keloidbehandlung, die ein oder mehrere vernetzte Glykosaminoglykane und übliche pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält. Als Beispiele für Glykosaminoglykane werden u. a. Hyaluronsäure und Heparin genannt. Weiterhin wird die Kombination von vernetzten Glykosaminoglykanen mit weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen, wie etwa Antibiotika, offenbart.

**[0004]** Überraschenderweise wurde nun festgestellt, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung, die vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure, vorzugsweise langkettige Hyaluronsäure, assoziiert mit Heparin, vorzugsweise mit kurzkettigen Heparin, das eine Kettenlänge von z. B. 5 bis 10 Saccharideinheiten aufweist, zur verzögerten Freisetzung von Heparin, beispielsweise für lokale Anwendungen, wie etwa zur Wund-, Narben- und Keloidbehandlung, oder zur Schmerzstillung, aber auch für systemische Anwendungen, wie etwa zur Hemmung der Blutgerinnung, geeignet ist. Die Hyaluronsäure dient – neben ihren eigenen vorteilhaften physiologischen Wirkungen – als Matrix, um eine kontrollierte Freisetzung von Heparin zu ermöglichen. Die Rate der Freisetzung kann über den Vernetzungsgrad und die Art der Vernetzung der Hyaluronsäure sowie die Art des Heparins und dessen Assoziation mit der Hyaluronsäure gesteuert werden.

**[0005]** Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wirkt hemmend auf die Keloidbildung, insbesondere wenn sie nicht-topisch (intralesional) appliziert wird. Durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lassen sich Narben aller Art, auch tiefe Narbenbildungen im Bindegewebe, wie z. B. die Dupuytren'sche Erkrankung der Handflächen oder die sogenannte Induratio penis plastica (IPP), die ohne vorausgegangene Verletzung (Kontinuitäts trennung) entstehen, erfolgreich behandeln.

**[0006]** Die Zusammensetzung weist gegenüber bekannten Präparaten eine Reihe von Vorteilen auf. So ist eine weitgehend schmerzfreie Verabreichung durch Injektion möglich. Es treten auch keine lokalen Überreaktionen ebenso keine

unerwünschten systemischen Nebenwirkungen auf. Ein weiterer Vorteil ist die biologische Abbaubarkeit im Organismus. Ein Vorteil gegenüber den im europäischen Patent 0 619 737 offenbarten Zusammensetzungen besteht insbesondere darin, dass die Freisetzungsrates des Heparins je nach Anwendung variiert werden kann, z. B. nach Art der verwendeten Hyaluronsäurematrix und des verwendeten Heparins. So kann eine im wesentlichen konstante Freisetzungsrates des Wirkstoffs sowohl bei lokalen als auch bei systemischen Anwendungen für einen längeren Zeitraum, z. B. 1 Woche oder mehr, erreicht werden.

**[0007]** Desweiteren eignet sich die Zusammensetzung auch für andere bekannte pharmazeutische Anwendungen des Heparins und zwar sowohl für systemische und lokale Anwendungen, z. B. zur Hemmung der Blutgerinnung. Außerdem kann die Zusammensetzung auch in Form eines Implantats durch chirurgische Verfahren appliziert werden.

**[0008]** Eine subkutane Verabreichung des Präparats an Patienten zur Thromboseprophylaxe konnte weitgehend schmerzfrei durchgeführt werden. Die Verabreichung wurde mehrfach in Intervallen von 7 Tagen wiederholt.

**[0009]** Die Hyaluronsäure kann in unvernetzter oder vernetzter, z. B. kovalent oder nicht-kovalent vernetzter, Form eingesetzt werden. Die Herstellung der vernetzten Hyaluronsäure kann an sich auf bekannte Weise erfolgen. Die kovalente Vernetzung erfolgt dabei im Allgemeinen durch Vernetzung mit bifunktionellen reaktiven Agentien, wie z. B. Glutaraldehyd oder Carbodiimid; über bifunktionelle Aminosäuren, z. B. Lysin, Protamine oder Albumine. Es können z. B. aber auch Vernetzungen über eine Amidbindung hergestellt werden. Weitere geeignete Reagenzien zur kovalenten Vernetzung von Hyaluronsäure sind Ethylenglykol- oder 1,4-Butandiol diglycidylether, Divinylsulfon, Photoquervernetzungsreagenzien, wie Ethyleosin, Hydrazide, wie Bishydrazid-, Trishydrazid- und polyvalente Hydrazidverbindungen. Weiterhin können auch intra- oder/und intermolekular veresterte Hyaluronsäurederivate eingesetzt werden.

**[0010]** Besonders bevorzugt ist eine nicht-kovalente Quervernetzung unter Verwendung mehrwertiger Metallionen, wie etwa Eisen, Kupfer, Zink, Calcium, Magnesium, Barium und anderen chelatierenden Metallionen.

**[0011]** Hyaluronsäure ist im vernetzten Zustand handelsüblich erhältlich und kann dann nach Assoziation mit Heparin erfindungsgemäß eingesetzt werden (z. B. Hylon® und Hylagel®, eine vernetzte Hyaluronsäure der Fa. Biomatrix, NJ, USA; zur Herstellung vgl. auch US-A-4713448, US-A-4605691, APC® der Fa. Fidia, Incert® der Fa. Anika Therapeutics oder Intergel® der Fa. LifeCore).

**[0012]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird langkettige Hyaluronsäure (Molekulargewicht vorzugsweise zwischen  $10^4$  bis  $10^6$  Da, insbesondere zwischen  $10^5$  und  $10^6$  Da) eingesetzt; dabei kann der Vernetzungsgrad dann gering bleiben. Bei höherem Vernetzungsgrad ist auch kurzkettige Hyaluronsäure geeignet, wobei auch Moleküle mit geringer Kettenlänge von nur wenigen, z. B.  $\geq 10$ , vorzugsweise  $\geq 20$  Saccharideinheiten, eingesetzt werden können.

**[0013]** Die Assoziation des Heparins mit der Hyaluronsäure kann kovalent oder nicht-kovalent, z. B. durch chemische Vernetzung oder durch Chelatbildung, wie oben erläutert, erfolgen. Zur Chelatbildung werden vorzugsweise physiologisch verträgliche mehrwertige Metallionen, wie etwa  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  oder  $Fe^{3+}$ , verwendet.

**[0014]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten die Hyaluronsäure vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-% und besonders bevorzugt in

einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.-%.

[0015] Der Anteil von Heparin in den Zusammensetzungen kann in weiteren Bereichen variiert werden und hängt von der Größe und Art (z. B. vernetzt und unvernetzt) des Heparins sowie dessen Assoziation mit der Hyaluronsäure und der vorgesehenen Art und Dauer der Anwendung ab. Im Allgemeinen ist der Anteil im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere von 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt von 1 bis 5 Gew.-%. Das Heparin kann je nach Anwendung in langkettiger oder kurzkettiger, vernetzter oder unvernetzter Form vorliegen. Vorzugsweise wird kurzkettiges Heparin mit einer Größe von 5–50, insbesondere 5–10, Saccharideinheiten eingesetzt.

[0016] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form von durch Injektion oder chirurgische Eingriffe applizierbaren Zubereitungen vorliegen und insbesondere in Form injizierbarer oder implantierbarer Gele oder Lösungen, vorzugsweise mit einem Wassergehalt von 60 bis 99 Gew.-%, oder aber auch als wasserfreie Vorstufe, z. B. lyophilisiertes Pulver in Form eines Puders. Als pharmazeutische Hilfs- und Trägerstoffe können hierfür übliche, für die erfindungsgemäße Anwendung geeignete und mit Hyaluronsäure und Heparin kompatible Stoffe eingesetzt werden. Der bevorzugte Trägerstoff ist Wasser oder eine wässrige Pufferlösung.

[0017] Als pharmazeutische Hilfsstoffe können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, z. B. Mittel zur pH-Wert-Einstellung, Stabilisierungsmittel, Antioxidantien, Lösungsvermittler, penetrationsfördernde Mittel, Konservierungsmittel oder/und Gelbildner enthalten, wie sie in derartigen Zusammensetzungen üblicherweise verwendet werden. Sie werden in den in derartigen Zubereitungen üblichen Mengen verwendet.

[0018] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können gegebenenfalls neben den eigentlichen Wirkstoffen Hyaluronsäure plus Heparin auch noch weitere pharmazeutische Wirkstoffe, die mit der Hyaluronsäure und dem Heparin im Rahmen der Applikation verträglich sind, enthalten, z. B. Wirkstoffe zur Therapie von Hauterkrankungen (Dermatosen), Antibiotika, z. B. Gentamycin, Vancomycin, Penicilline oder Cephalosporine, Sulfonamide, Desinfektionsmittel, Hormone (z. B. Corticoide) und Hormonabkömmlinge (z. B. Cortisol), lokale Anästhetika, z. B. vom Typ des Lidocains oder Novocains, vasoaktive Substanzen zur Gefäßkonstriktion (Vermeidung von Blutungen), Adrenalin, Enzyme, wie z. B. Hyaluronidase, Interleukine, Wachstumsfaktoren, z. B. EGF, PDGF und oder IGF, Hautpflegemittel und/oder durchblutungsfördernde (hyperämisierende) Mittel. Die weiteren Wirkstoffe können gegebenenfalls mit der Hyaluronsäure assoziiert sein, z. B. durch kovalente oder nicht-kovalente Wechselwirkungen.

[0019] Bei einer erfindungsgemäß bevorzugten Applikation in Form einer Injektion können die Zubereitungen, z. B. zur Vermeidung von Schmerzen beim Einstich mit der Injektionskanüle, Lokalanästhetika enthalten.

[0020] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann auf eine für die Herstellung derartiger Zusammensetzungen an sich übliche, allgemein bekannte Weise erfolgen. Dabei ist die Reihenfolge der Vermischung der einzelnen Bestandteile in der Regel nicht kritisch.

[0021] Die Art, Dosis und Häufigkeit der Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sowie die Beschaffenheit (z. B. Viskosität, Vernetzungsgrad, Wirkstoffgehalt etc.) richten sich insbesondere nach der Art und Schwere der Erkrankung sowie nach dem Allgemeinzustand des Patienten und dem Zustand der Applikationsstelle, z. B. dem Zustand und der Empfindlichkeit einer Narbe und der

Haut oder einer Wunde nach einem chirurgischen Eingriff. Werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Form topisch applizierbarer Zubereitungen verabreicht, so entspricht die Verabreichung in der Regel den für derartige Zusammensetzungen üblichen Bedingungen.

[0022] Die Art der Behandlung und die Häufigkeit der Applikation richtet sich insbesondere auch nach dem individuellen Ansprechen der zu behandelnden Personen. Vorzugsweise erfolgt eine Applikation von Gelen oder Lösungen in Abständen von mehreren Tagen bis zu 1 oder 2 Monaten, insbesondere ca. 1 bis 2 Wochen.

[0023] Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Form injizierbarer Gele intraläsional appliziert werden, so geschieht dies vorzugsweise durch Injektion mit Hilfe feiner Kanülen und mit druckfesten Spritzen. Die erfindungsgemäßen Gele können aber auch mit Hilfe von Druckgeräten transdermal eingeschossen werden; hierfür können Druckgeräte verwendet werden, wie sie in der Medizin für eine derartige Applikation bekannt sind. Bestimmte Zubereitungen können auch systemisch, d. h. in den Kreislauf oder in Körperhöhlen, z. B. nach chirurgischen Eingriffen, verabreicht werden. Implantierbare Zusammensetzungen liegen vorzugsweise in Form von viskosen Gelen bzw. Lösungen, sogenannten Instillationslösungen vor.

[0024] Aufgrund der Assoziation mit langkettiger Hyaluronsäure kann unvernetztes und sogar kurzkettiges Heparin als Wirkstoff durch Injektion appliziert werden. Der – ohne die Assoziation mit Hyaluronsäure – erfolgende rasche Abtransport des Heparins vom Wirkort wird durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vermieden. Das Heparin bleibt abhängig vom Abbau der Hyaluronsäure-Matrix und von der Bindungsart über Tage, Wochen oder Monate am Ort der Applikation, z. B. im Keloidgewebe, wirksam. Besonders bevorzugt ist die Wirkungsdauer 5–20 Tage, z. B. ca. 1–2 Wochen.

[0025] Ein Vorteil der bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungen, z. B. in Form injizierbarer oder implantierbarer Gele und deren Applikation, besteht auch darin, dass nach Abheilung der Injektionsstellen bzw. der chirurgischen Nähte keinerlei hygienische Zusatzmaßnahmen erforderlich sind. Es können alle Körperregionen gleichermaßen behandelt werden, und die Beweglichkeit der Patienten wird nicht durch Verbände eingeschränkt. Durch die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann ein Auftreten oder Wiederauftreten von Keloiden verhindert werden, was ihre präventive Wirkung zeigt.

[0026] Eine weitere Anwendungsform zur Prävention von Keloiden oder kontrakten Narben ist die Applikation von wasserfreien Zusammensetzungen (z. B. als Lyophilisat) in Form eines Wundpuders in frischen Wunden oder Körperhöhlen. Das Puder wird dabei vor dem Wundverschluss in die offene Wunde oder Wundhöhle gestreut. Dann erfolgt der Wundverschluss durch Naht, durch Klammern o. ä. Das Puder nimmt in der Wunde Wasser aus dem Gewebe auf und entspricht dann der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Gels bzw. stellt selbst eine erfindungsgemäße Zubereitung dar.

[0027] Zusammensetzungen in Puder- oder Gelform können zur Verhinderung von unerwünschten Verwachsungen auch in große Körperhöhlen eingebracht werden, z. B. in die Bauch- oder Brusthöhle, während eines chirurgischen Eingriffs am Darm oder an der Lunge, in den Herzbeutel, oder nach chirurgischen Eingriffen über liegende Drainagen. Bei entzündlichen Ergüssen in große Körperhöhlen kann die erfindungsgemäße Zubereitung auch nach Punktion und Entleerung des Ergusses über die liegende Kanüle eingebracht werden.

[0028] Auch in von außen zugänglichen Höhlen und Gän-

gen des Körpers kann die erfindungsgemäße Zubereitung eingebracht werden, z. B. in die Nasenhaupt- und -nebenhöhlen bzw. Nasengänge oder in die Tränenkanäle zur Verhinderung narbiger Verwachsungen, eventuell auch auf einem geeigneten Träger (z. B. Tampon).

[0029] Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung sind neue Anwendungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure als Wirkstoff enthalten. Bei diesen Zusammensetzungen wird hinsichtlich ihres Gehalts an Hyaluronsäure sowie ihre Applikationsformen auf die Ausführungen oben verwiesen.

[0030] In einem ersten Aspekt werden diese Zusammensetzungen zur Behandlung viraler Infektionen vorgesehen, beispielsweise bei der Behandlung von Infektionen mit neurotrophen Viren, wie etwa Herpesviren, z. B. Herpes simplex oder Herpes zoster. Die Applikation kann je nach Art der viralen Infektion lokal oder systemisch erfolgen. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung zur Behandlung von dermalen oder mucosalen Herpesinfektionen, z. B. Herpes labialis oder Herpes genitalis, eingesetzt. Weitere bevorzugte Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Infektionen mit hepatotropen Viren, wie etwa Hepatitisviren, z. B. Hepatitis A, B, C Viren, die Behandlung von Infektionen mit immunotropen Viren, z. B. HIV, Cytomegalovirus, oder die Behandlung von Infektionen mit anderen neurotrophen Viren, z. B. Polio. Weiterhin können auch Infektionen mit anderen Viren behandelt werden, die Erkrankungen der Augen, z. B. Keratoconjunctivitis epidemica, oder der Atemwege, z. B. Erkältungen, Schnupfen oder Grippe, hervorrufen. Beispiele solcher Viren sind Rhino- und Influenzaviren. In einigen Fällen ist eine lokale, z. B. topische oder transdermale Applikation bevorzugt. Weitere bevorzugte Applikationsformen sind ophthalmologische Zusammensetzungen oder Zusammensetzungen für nasale Verabreichungen, z. B. Tropfen, Sprays und inhalierbare Aerosole. Andererseits kann die Zusammensetzung auch systemisch, z. B. durch intravenöse Injektion oder oral als Trink- oder Spüllösung, z. B. zur Bekämpfung von Infektionen des Magen- und Darmtraktes oder des Rachens, verabreicht werden. Besonders bevorzugt ist eine ein- oder mehrfache prophylaktische Verabreichung vor Ausbruch einer akuten Erkrankung.

[0031] Überraschenderweise wurde bei Verabreichung der Zusammensetzung in Form eines Gels durch intra- oder subdermale Injektion in die betroffenen Bereich bei Patienten mit rezidivierenden Herpes labialis gefunden, dass der Ausbruch der Infektion zumindest weitgehend verhindert werden konnte. Nach Verabreichung der Zusammensetzungen waren die Patienten frei von Efloreszenzen. Besonders wirksam war die Verabreichung im Prodromalstadium bei Auftreten von Juckreiz. Gegebenenfalls kann die Verabreichung der Zusammensetzung prophylaktisch in größeren Zeitabständen, z. B. von 3 Monaten, wiederholt werden.

[0032] Eine weitere Anwendung der Hyaluronsäure enthaltenden Zusammensetzungen ist der Einsatz als Analgetikum, vorzugsweise als peripher wirkendes Analgetikum, insbesondere zur Applikation im Bereich von Nervenenden, z. B. von verletzten Nervenenden beispielsweise nach Schnittverletzungen. Die Applikation kann dabei, wie zuvor beschrieben, beispielsweise lokal durch Injektion erfolgen. Die Verabreichung der Zusammensetzung in operativen Wunden, z. B. als Puder, Gel oder Lösung vor Wundverschluss, führte in mehreren Fällen zu einer erheblichen Schmerzlinderung und auch zu einer erheblichen Verringerung des Bedarfs an zusätzlichen peripheren bzw. zentralen Schmerzmitteln.

[0033] Noch eine weitere Anwendung der Hyaluronsäure enthaltenden Zusammensetzungen ist die Straffung von Haut. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass bei

Applikation der Zusammensetzungen eine dauerhafte, d. h. eine über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und insbesondere über ein bis mehrere Jahre erkennbare Wirkung erreicht werden kann. So waren bei mehreren Patienten ein Jahr nach Applikation der Zusammensetzung die Stirnfalten sichtbar verkleinert. Die Zusammensetzungen sind somit als "Liftserum" zur Straffung von Gesichtshaut geeignet und können dazu beitragen, chirurgische Eingriffe zur Gesichtssstraffung zu vermeiden. Die Applikation ist vorzugsweise transdermal, z. B. durch Injektion oder mit einem der zuvor beschriebenen transdermalen Applikationssysteme, und kann punktuell oder/und flächenhaft an den zu straffenden Hautpartien erfolgen.

[0034] Hyaluronsäure kann auch Infiltrationslösungen zugesetzt werden, die vor einer Fettabsaugung (Liposuction) vorab in das Gewebe injiziert werden. Solche Infiltrationslösungen sind üblicherweise isotonische oder hypotone Salzlösungen, die Zusätze, beispielsweise gefäßkontrahierende oder/und schmerzverringende Zusätze enthalten können, wie etwa Noradrenalin, Adrenalin, Lidocain, Prilocain, Bicarbonat, Corticosteroide etc. Diesen Lösungen wird Hyaluronsäure (vernetzte oder/und nichtvernetzte Hyaluronsäure) in Konzentrationen von günstigerweise 0,001 bis 1,0% (Gew./Vol.), vorzugsweise 0,01 bis 0,5% (Gew./Vol.), z. B. etwa 0,025% (Gew./Vol.) zugesetzt. Es wurde gefunden, dass durch den Hyaluronsäurezusatz der Vorgang der Fettabsaugung mechanisch erleichtert wird, d. h. die Handhabung der Saugkürrette, die durch das Fettgewebe bewegt wird, erfordert weniger Kraftaufwand. Weiterhin werden erhaltenswerte Strukturen des Fettgewebes, wie z. B. Blutgefäße, Nerven oder Bindegewebsbänder, geschont. Der Vorgang der Fettabsaugung wird durch den Hyaluronsäurezusatz, im Vergleich zum konventionellen Vorgehen, auch deutlich mehr atraumatisch. Schließlich verbessern sich durch den Hyaluronsäurezusatz zur Infiltrationslösung die Fließeigenschaften des Fettgewebeaspirates, so dass mit geringerem Unterdruck gearbeitet werden kann. Auch dies führt zu einer Verringerung des Gewebetraumas. Insgesamt bewirkt der Zusatz von Hyaluronsäure zur Infiltrationslösung eine Schonung des verbliebenen Fettgewebes im Organismus sowie eine schonendere Entnahme des Fettgewebeaspirats. Damit wird das Überleben von Fettzellen im Aspirat verbessert.

[0035] Dies ist insofern von Bedeutung, da Fettgewebsaspirate als körpereigene Transplantate verwendet werden können. Durch Zusatz von Hyaluronsäure zur Infiltrationslösung werden die Fettzellen bei Entnahme geschont, so dass im Falle der Transplantation ein gesteigertes Anwachsen des übertragenen Gewebes am Empfängerort beobachtet wird. Damit wird Hyaluronsäure besonders bevorzugt immer dann der Infiltrationslösung zugesetzt, wenn das abgesaugte Fettgewebe als autologes Transplantat an andere Stellen des Körpers übertragen werden soll. Ein Gegenstand der Erfindung ist somit ein Fettgewebsaspirat, welches Hyaluronsäure (vernetzt oder nichtvernetzt) enthält.

[0036] Besonders bevorzugt wird das Fettaspirat für kosmetische Zwecke, z. B. zur Aufpolsterung von Weichteilen im Gesicht, verwendet. Hier wird das Aspirat durch dünne Kanülen mit beispielsweise 1–2 mm Durchmesser in den Empfängerort eingesetzt. Das Vorhandensein von Hyaluronsäure im Aspirat bzw. Transplantat führt zu einer Erleichterung der Passage des Gewebes durch die Kanüle. Dies bedeutet eine geringere Druckanwendung zum Transport durch die Kanüle, eine geringere Traumatisierung des übertragenen Gewebes oder/und eine höhere Anwachsrate des übertragenen Gewebes am Empfängerort.

[0037] Das erfindungsgemäße Hyaluronsäure enthaltende Fettgewebsaspirat kann auch nach konventioneller Absau-

gung (ohne Zusatz von Hyaluronsäure) in höherer Konzentration, z. B. 0,1–1% (Gew./Vol.) dem zu übertragenden Fettgewebsanteil (Fraktion) des Aspirats zugegeben werden, was ebenfalls zu einer erhöhten Einheilungsrate des übertragenen Gewebes führt.

[0038] Generell kann ein Hyaluronsäurezusatz (vernetzt oder/und nichtvernetzt) z. B. bei der Übertragung von Transplantaten autologer oder xenogener Gewebe oder/und autologer oder xenogener loser bzw. einzelner Zellen, die nicht in einem Gewebeverband zusammengeschlossen sind, durch kanülenförmige Applikatoren das Überleben oder/und das Anwachsen der übertragenen Gewebepartikel oder Zellen verbessern.

[0039] Es ist bereits bekannt, dass Zellen, die später für eine Übertragung in einen Empfängerorganismus vorgesehen sind, in einer Kultur mit Hyaluronsäure behandelt werden. Es wurde jedoch gefunden, dass die Konzentration der Hyaluronsäure in solchen Kulturen nicht ausreichend ist, um bei der Übertragung durch dünne Kanülen einen protektiven Effekt zu gewährleisten. Daher empfiehlt es sich, vor der Übertragung solcher Zellen noch einen erfindungsgemäßen Hyaluronsäurezusatz durchzuführen, wobei günstigerweise eine Endkonzentration von 0,05 bis 1,0%, insbesondere von 0,1 bis 0,5% (Gew./Vol.) Hyaluronsäure eingestellt wird.

[0040] Soweit eine Übertragung von Gewebepartikeln bzw. -zellen in Körperhöhlen vorgenommen wird, wirkt Hyaluronsäure zusätzlich als Gleitmittel und damit auch als Schutzfilm für Transplantate, z. B. im Herzbeutel, im Pleuraspalt oder im Peritoneum, da in diesen Höhlen bzw. Spalträumen Organe gegeneinander verschoben werden. Hyaluronsäure ist damit schließlich auch als Gleitmittel in den vorgenannten Spalträumen zu verwenden.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure assoziiert mit Heparin sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Hyaluronsäure durch kovalente oder/und nicht-kovalente Wechselwirkungen vernetzt ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Hyaluronsäure ein mittleres Molekulargewicht im Bereich von  $10^4$  bis  $10^6$  Da aufweist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein unvernetztes Heparin enthält.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein kurzkettiges Heparin enthält.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Heparin eine Kettenlänge von 5–10 Saccharideinheiten aufweist.
7. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur verzögerten Freisetzung von Heparin.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Wund-, Narben- und Keloidbehandlung.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Hemmung der Blutgerinnung.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Schmerzstillung.
11. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyalu-

- ronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Behandlung viraler Infektionen.
12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung einer Infektion mit Herpesviren.
  13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung einer dermalen oder mucosalen Herpesinfektion.
  14. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 13 zur lokalen, z. B. topischen oder transdermalen Applikation.
  15. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 13 zur systemischen, z. B. intravenösen Applikation.
  16. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe als Analgetikum.
  17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Applikation im Bereich von Nervenenden.
  18. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Straffung von Haut.
  19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Verkleinerung von Falten.
  20. Verwendung nach Anspruch 18 oder 19 zur Applikation im Gesichtsbereich.
  21. Verwendung nach einem der Ansprüche 18 bis 20 zur dauerhaften Straffung von Haut.
  22. Verwendung nach einem der Ansprüche 18 bis 21 zur transdermalen punktuellen oder/und flächenhaften Applikation.
  23. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe als Infiltrationslösung zur Fettabsaugung.
  24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Infiltrationslösung eine isotonische oder hypotonische Salzlösung ist, die gegebenenfalls gefäßkontrahierende oder/und schmerzstillende Zusätze enthält.
  25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Infiltrationslösung 0,001 bis 1% (Gew./Vol.) Hyaluronsäure enthält.
  26. Infiltrationslösung zur Fettabsaugung, dadurch gekennzeichnet, dass sie vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure enthält.
  27. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Verminderung der Traumatisierung von Transplantaten.
  28. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Verbesserung des Anwachsens oder Einheilens von Transplantaten.
  29. Verwendung nach Anspruch 27 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Transplantate Gewebepartikel oder/und vereinzelte Zellen umfassen.
  30. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Transplantate Fettgewebe umfassen.
  31. Verwendung nach Anspruch 30 zur Aufpolsterung von Weichteilen im Gesicht.
  32. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Transplantate durch Kanülen appliziert werden.
  33. Transplantat, dadurch gekennzeichnet, dass das zu transplantierende Material in einer Zusammensetzung

vorliegt, die vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure enthält.

34. Transplantat nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Fettgewebeaspirat ist.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65